



TITLE:

ラット小腸大量切除後残存小腸の 運動機能における腸順応

AUTHOR(S):

加藤, 博明

CITATION:

加藤, 博明. ラット小腸大量切除後残存小腸の運動機能における腸順応.
日本外科宝函 1983, 52(5): 690-702

ISSUE DATE:

1983-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208882>

RIGHT:

ラット小腸大量切除後残存小腸の運動機能における腸順応

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

加 藤 博 明

〔原稿受付：昭和58年7月8日〕

Rat Small Intestinal Motility after Massive Bowel Resection

HIROAKI KATO

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Intestinal adaptation from the view point of motility function after massive resection of the small intestine was studied in rats. Evaluation was done on following points.

- (1) changes of thickness and circumference of the muscle layer
- (2) small intestinal transit
- (3) electromyographical study

Wistar rats weighing about 200 g were divided into three groups: 1) a control group (C), 2) a resected group (R), of which about a 65 cm small intestinal segment was resected leaving 10 cm of the jejunum and 15 cm of the ileum. 3) a double transected group (DT), in which only transections were made corresponding to group-R. In addition, long term studies were done three months later (subgroup 1W and 3M).

(1) Ring specimens of the jejunum 5 cm distal to Treiz ligament and the ileum 10 cm proximal to the ileum-end were fixed with formalin and the thickness of muscle layers and circumferential lengths were measured. The intestine of group-R rat was thinner and wider than that of group-DT

(2) The distance of the leading point from the pylorus and the transit ratio of charcoal meal injected into the stomach were measured after 30min. The distance of the leading point and the transit ratio in group-R3M were significantly lower than in group-R1W.

(3) The incidence of spike potentials, the frequency of slow waves and migrating myoelectric complex (MMC) were examined. The pattern of spike incidence per minute was classified into three phases: A, B, C, from the lower incidental rate. The totals of the duration of three phases were compared among the five groups. The duration of phase-C in group-R1W was very short, and the incidence of spike potentials was obviously low. The duration of phase-B in

Key words: Electromyography, Short bowel syndrome, Intestinal adaptation, Intestinal motility, Smooth muscle.
索引語：筋電図，短小腸症候群，腸順応，腸管運動，平滑筋。

Present address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, 606, Kyoto, Japan.

group-R3M increased significantly and the incidence totally increased compared with group-DT3M. In slow wave frequency, there was no significant difference in the jejunal side. But, in the ileal side, the frequencies were significantly lower in group-DT and -R than group-C. The frequencies of group-DT3M and -R3M tended to be higher than those of group-DT1W and -R1W. The frequency of MMC was much lower in group-R than that in the other groups in the jejunal side. But in group-R, it was significantly higher in group-R3M than group-R1W in the ileal side.

In conclusion:

(i) One week after massive small bowel resection, the remaining small intestine dilated and the intestinal motility decreased electromyographically.

(ii) Three months later, the muscle layer increased in its diameter and the intestinal transit ratio decreased compared to the one-week group. But electromyographically, the incidence of spike potentials increased and the frequencies of slow wave and MMC were improved in comparison with the one-week group.

These changes suggest the existence of the intestinal adaptation in the motility function.

緒 言

腸閉塞症、腸間膜血栓症などで、小腸を大量に切除した後に生ずる、いわゆる“short bowel syndrome”においても、その回復例では、腸順応^{16,64)} (intestinal adaptation) により、消化・吸収能が亢進し、下痢が軽減して、栄養状態の改善をみることが知られている⁴⁾。今日まで、腸順応に関しては、粘膜上皮の形態学的又は機能的変化として研究されているが^{25,61,63)} が、著者は、これを筋層の運動機能の変化としてとらえ、以下の実験を行なった³²⁾。

実 験 モ デ ル

Wistar 系雄ラットで、体重 200 g 前後のものをを用い、常時、気温 22~24°C、湿度 60~70% に保たれた環境下で、市販の固形飼料のみで飼育し、同一環境下で実験した。本実験のために、以下の群を設けた (Fig. 1)。

I] 無処置対照群 (Control : C 群)

腸管筋層の肥大及び拡張測定、および、腸管内物質移送距離測定においては、正常のラットの発育における変化を調べる為に、下記の 2 群に分けた。

(i) 体重 200 g 前後のラット 6 匹 (CA 群)。

(ii) 体重 200 g 前後のラット 6 匹を前記環境下で 3 ヶ月間飼育した群 (CB 群)。

II] 離断群 (Double Transection: DT 群)

空腸起始部より 10 cm 肛門側及び、回腸末端部より 15 cm 口側の 2 ケ所を離断後再吻合した群。これを下記の 2 群に分けた。

(i) 離断後 1 週間経過した群 6 匹 (DT1W 群)。

(ii) 離断後 3 ヶ月経過した群 6 匹 (DT3M 群)。

III] 切除群 (Resection : R 群)

空腸起始部 10 cm 肛門側より、回腸末端部 15 cm 口側までの、約 65 cm の小腸を切除し、残存小腸を端々吻合した群。これも下記の 2 群に分けた。

(i) 切除後 1 週間経過した群 6 匹 (R1W 群)。

(ii) 切除後 3 ヶ月経過した群 6 匹 (R3M 群)。

手術はいずれも、Pentobarbital 50 mg/kg を腹腔内に注入した麻酔下を開腹して行なった。小腸の切除ないし離断後、7-0 絹糸で 10~12 針の結節縫合で、端々全層 1 層にて吻合を行なった。

対照群、離断群、及び切除群における、ラットの体重曲線は Fig. 2 及び Fig. 3 の如くである。術後 1 週間は、主として切除群の体重減少が著しく、肛門周囲に下痢便の付着をみた。しかし、1 週間を過ぎると、三群ともに順調なる体重増加を示すが、これらが交叉することはなかった。

実 験

実験は次の 3 部に分けて行なった。

§ I 形態学的検討

Massive Bowel Resection of the Rats

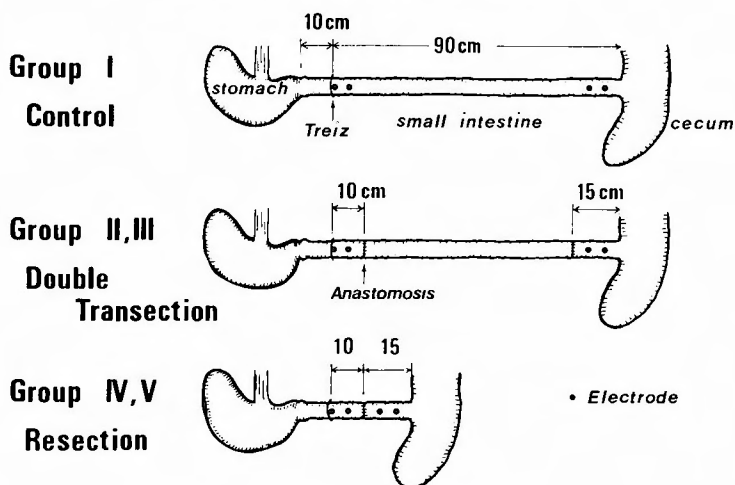


Fig. 1. Experimental model

組織標本をとり、筋層の肥大及び拡張の程度を測定し、小腸量切除及び腸順応に伴い、筋層に変化が起ることを確認した。

§ II 腸管内物質移送能測定

腸順応に伴い、腸管内物質移行速度が変化することを目的で、炭素末乳剤法を用い、一定時間における乳剤の腸管内移行距離を測定した。

§ III 筋電図学的検討

小腸の平滑筋筋電図を、全ての群において一定部位で測定し、腸順応に伴う腸管平滑筋の活動電位の変化を調べた。

§ I 形態学的検討

(i) 方法

各群、全てのラットにおいて、空腸起始部より5cm 肛門側空腸、及び回腸末端部より10cm 口側回腸の腸管を、各々輪状に切り出し、即ちに10%ホルマリン固

定後、横断面のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作成した。これより、以下の2項目を測定した。

① 肥大……顕微鏡用マイクロメータ (Nikon) を用い、400倍の拡大像より腸管横断面の長径及び短径に相当する部において、計4ヶ所で、縦走筋及び輪状筋の厚さを測定平均した。

② 拡張……顕微鏡下に長径長を測定、同時に写真撮影を行ない、その焼付写真より、Curvimeter 及び定規にて、外周囲径及び直径を測定した。実際の周囲径は、

$$\text{実際の周囲径} = \text{写真の周囲径} \times \frac{\text{実際の長径}}{\text{写真の長径}}$$

(ii) 結果 (Table 1)

① 筋層の肥厚……対照群と対照3ヶ月群とを比較するに、対照3ヶ月群の方が、回腸外縦筋層をのぞき、全体に肥厚傾向が認められた。また、切除1週群と切除3ヶ月群とを比較するに、切除3ヶ月群の方がや

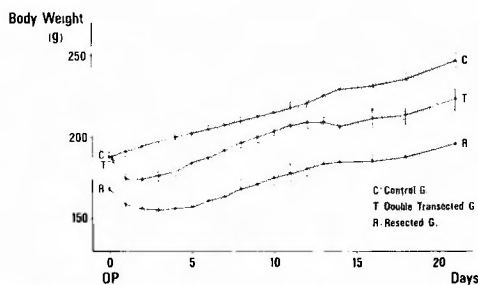


Fig. 2. Body Weight of the Rats for Three Weeks

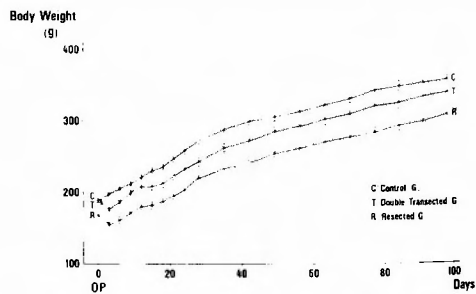


Fig. 3. Body Weight of the Rats for Three Months

Table 1.

		Thickness (μ)			Length (mm)	
		Circular M.	Longitudinal M.	Total Muscular Layer	Circumference	Diameter
CA	J	42.8 \pm 2.23	22.6 \pm 1.44	65.4 \pm 3.59	7.48 \pm 0.418	2.38 \pm 0.133
	I	34.0 \pm 1.55	22.8 \pm 1.67	56.8 \pm 3.10	7.67 \pm 0.326	2.44 \pm 0.104
CB	J	57.1 \pm 5.03	29.5 \pm 1.87	86.6 \pm 6.66	7.82 \pm 0.502	2.49 \pm 0.160
	I	39.2 \pm 2.80	20.4 \pm 1.24	59.6 \pm 3.97	7.56 \pm 0.222	2.41 \pm 0.070
DT1W	J	48.3 \pm 2.74	17.6 \pm 2.20	75.9 \pm 4.67	6.88 \pm 0.326	2.19 \pm 0.103
	I	63.3 \pm 6.90	36.2 \pm 5.38	99.5 \pm 10.44	8.80 \pm 0.656	2.80 \pm 0.209
DT3M	J	49.5 \pm 2.95	28.7 \pm 1.43	78.2 \pm 3.64	7.47 \pm 0.257	2.38 \pm 0.082
	I	52.4 \pm 4.37	37.8 \pm 3.62	90.2 \pm 7.70	7.87 \pm 0.314	2.51 \pm 0.100
R1W	J	44.7 \pm 4.25	27.0 \pm 3.69	71.7 \pm 7.71	8.12 \pm 0.307	2.59 \pm 0.098
	I	47.9 \pm 3.83	33.1 \pm 2.34	81.1 \pm 5.53	9.86 \pm 0.583	3.14 \pm 0.186
R3M	J	49.7 \pm 4.36	27.7 \pm 4.98	77.4 \pm 8.85	10.26 \pm 0.238	3.27 \pm 0.076
	I	55.8 \pm 3.55	32.1 \pm 2.16	87.9 \pm 5.24	14.91 \pm 0.646	4.75 \pm 0.205

(Mean \pm S.E.)

や厚い傾向にあるものの、有意差はなく、対照群での3ヶ月間の変化を考慮に入れるに、空腸ならびに回腸においても、小腸大量切除によると思われる筋層の肥大は認め難い (Fig. 4).

② 腸管の拡大……腸管の周囲径で検討するに、対照群と対照3ヶ月群、離所1週群と離断3ヶ月群の間に有意な拡大は認められないが、切除群は他の2群に比し、空腸、回腸のいずれにおいても拡大を示した。さらに、切除1週群と切除3ヶ月群を比較するに、空腸・回腸のいずれにおいても切除3ヶ月群の方が、有意にかつ著明に拡大していた (Fig. 5).

§II 腸管内物質移送能測定

(i) 方法

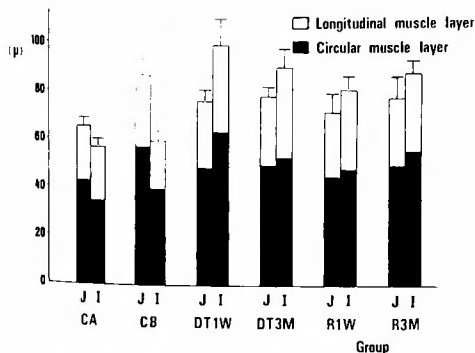


Fig. 4. Thickness of Muscular Layer

炭素末乳剤法 (charcoal meal method²³⁾) により、ラットの胃内に注入した炭素末乳剤の30分間での小腸内移動 (Transit) を、先進部の幽門輪からの距離と、その時の全小腸長に対する比率で検討した。炭素末乳剤の組成は、(1) 炭素末 4g, (2) アラビアゴム 20g, (3) 微温湯 35ml である。ラットは、実験前24時間絶食とし、エーテルの浅麻酔下にて、炭素末乳剤 0.3ml と50%ブドウ糖液 0.3ml を胃内に注入した。30分後、屠殺して全小腸を摘出し、乳剤の先進部の幽門輪よりの距離と、小腸全長を測定した。十二指腸を含め全小腸長との比をもって移送率とした。

$$\text{移送率 (\%)} = \frac{\text{炭素末乳剤の先進部長 (cm)}}{\text{全小腸長 (cm)}} \times 100$$

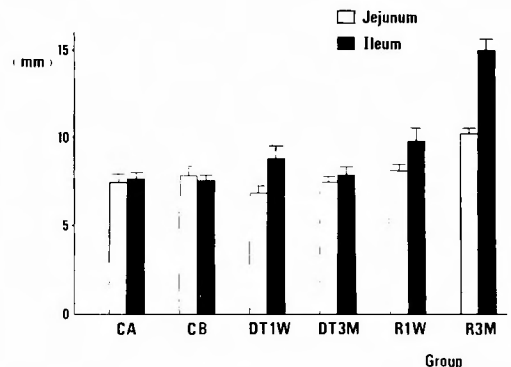


Fig. 5. Circumference

Table 2. Intestinal Transit (Charcoal meal method: 30 min.)

	Small intestinal length (cm)	Leading point from the pylorus (cm)	Transit rate (%)
Group CA	100.8±0.64	82.3±2.48	81.7±2.52
Group CB	106.8±0.55	79.7±4.12	74.6±3.73
Group DT1W	91.5±1.82	67.8±4.36	74.5±5.28
Group DT3M	88.5±0.77	64.7±1.90	73.1±2.26
Group R1W	31.5±0.66	31.2±0.44	99.0±0.60
Group R3M	34.7±0.73	27.2±1.75	78.4±4.76

(Mean±S.E.)

盲腸に炭素末が流入した切除1週群の4匹については、移送率100%として計算した。

(ii) 結果 (Table 2)

実験結果は先進部長及び移送率で示した。対照群、対照3ヶ月群の両者間には、先進部長、移送率とも有意な変化は認められなかった。全小腸長の変化も有意ではない。離断1週群、離断3ヶ月群の両者間においても、先進部長、移送率とも有意な変化は認められなかった。切除1週群と切除3ヶ月群を比較検討するに、炭素末乳剤先進部長ならびに、移送率においても、切除3ヶ月群は、1週群に比し、有意に低値を示した。なお、切除1週群の6匹のうち4匹は、乳剤の盲腸内流入を示した (Fig 6, Fig 7)。

§ III 筋電図学的検討

(i) 方法

Ruckebusch⁵⁾ (1975) の方法を参考にし、ラジオ用配線コードおよびマルチピンソケットを用い、腹直筋を不関電極とした、単極4極電極を考案した。

ラットは、ペントバルビタール 50 mg/kg 腹腔内注

入麻酔下に、背部肩間部より皮下を通じ導入したる電極のコード先端の被覆をはがし、所定4ヶ所の腸管壁筋層に固定した。

電極の腸管壁固定部位は、全ての群で、以下の如くとした。

- 1) 空腸始部 (J₁).
- 2) 空腸起始部より 5 cm 肛門側 (J₂).
- 3) 回腸末端部より 10 cm 口側 (I₁).
- 4) 回腸末端部より 5 cm 口側 (I₂).

対照群では、開腹電極装着のみ行なった。離断1週群および切除1週群では、所定の手術と同時に電極装着を行なった。離断3ヶ月群および切除3ヶ月群では、所定の手術後3ヶ月経過したものを再開腹し、電極装着を行なった。電極装着後7ないし8日目に、ラットを無麻酔のままシールドケージ内でコネクターコードに接続し、ラットの運動を妨げないようにした。ラットは腸管筋電図測定直前まで自由摂食状態とし、測定中のみ絶飲食とした。測定は全て、午前11時より午後8時までのうちに、1回のみ行ない、6時間を検討対象とした。使用した増幅器及び記録器は、NIHON

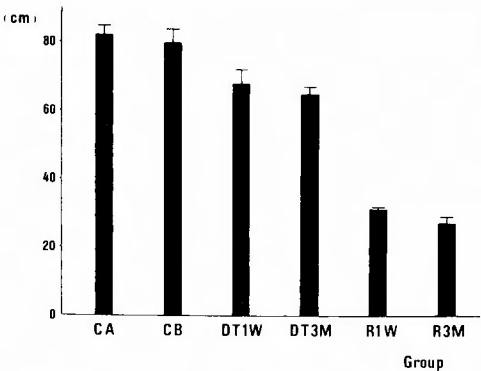


Fig. 6. Leading Point of Charcoal Meal from Pylorus

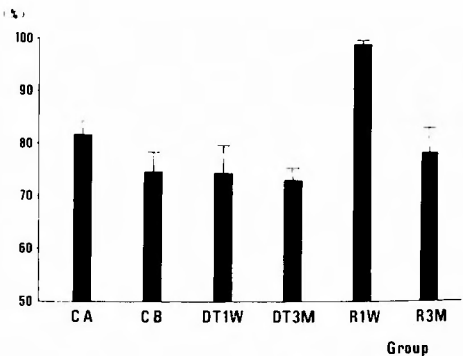


Fig. 7. Transit Ratio of Charcoal Meal

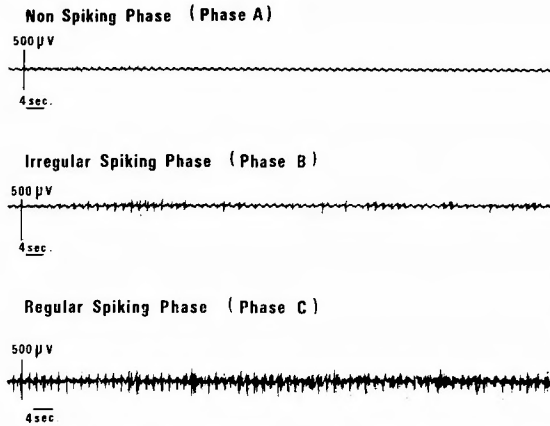


Fig. 8. Three Phases of the MMC of Rats

KODEN 社製 RM 150 Multipurpose polygraph で Lo cut 0.03 秒, Hi cut 30 cps, とし, 記録は, 2 cm/500 μ V, 紙送りスピード 2.5 mm/sec とした。

筋電図の解析検討は, 次の 3 項目について行なった。

① Spike potentials の発生頻度

Ruckebusch のいう non-spiking phase, irregular spiking phase, regular spiking phase にならひ, 各記録1分毎の phase を3つに分類した。各々 spike potentials の発生率の少ないものより phase A, phase B, phase C とした (Fig. 8)。さらに各 phase の合計数, すなわち, 発生時間 (分) を各々, An, Bn, Cn とし, これらを比較検討した。

② Slow wave 頻度

各ラット, 各極, 10分間ずつの平均の slow wave

frequency を求め, 各群 6 匹につき平均をとった。

③ Migrating myoelectric complex (MMC) 頻度 Ruckebusch³¹⁾ (1975) は, ラットにおいても, 犬における Interdigestive myoelectric complex^{7,58)} と同様の空腹期パターンが, ラットにも存在することを示し, Migrating myoelectric complex (MMC) と呼んだ。

各ラットの前記 Phase の flow chart より, 空腸側及び回腸側で別々に, Phase C の 2 極間の流れをもって MMC の発生とし, 6 時間における MMC の発生を, 各群で平均した (Fig. 9)。

(ii) 結 果

① Spike potentials の発生頻度

各群の, 各相の発生回数を求め, J₁ 及び J₂ の合計を J, I₁ 及び I₂ の合計を I, さらに J 及び I の合計を

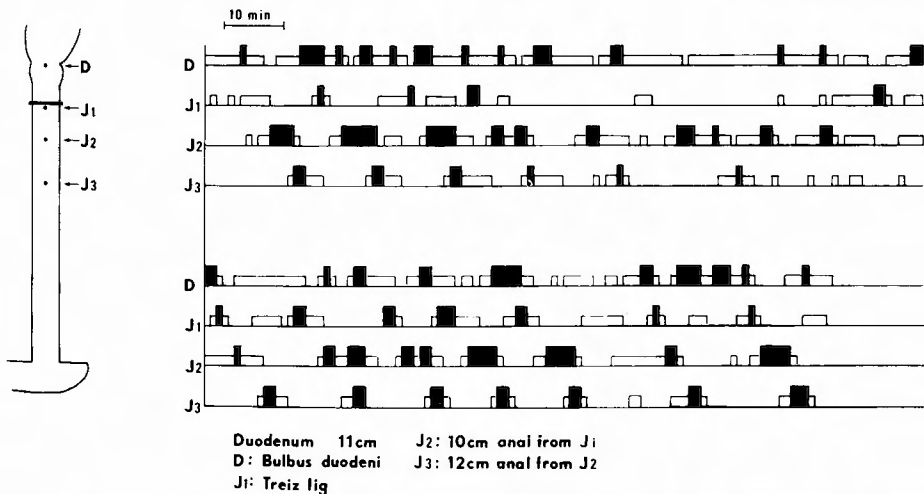


Fig. 9. The flow chart of electromyography in the rat small intestine

Table 3. Spike incidence

	Phase	Jejunum (J ₁ +J ₂) (min.)	Ileum (I ₁ +I ₂) (min.)	Total incidence (min.)
Group C	A	268±25.6	320±13.0	588±20.6
	B	318±16.2	323±11.8	641±10.1
	C	135±21.6	76± 6.8	211±19.9
Group DT1W	A	212±19.5	400±26.5	612±20.3
	B	343±24.7	271±20.2	614±26.4
	C	165±15.3	49± 9.9	214±23.2
Group DT3M	A	303±24.0	439±36.8	742±48.5
	B	263±18.9	210±17.9	473±21.3
	C	154±18.8	71±29.1	225±36.1
Group R1W	A	322±25.8	450±39.3	802±49.6
	B	298±25.4	232±28.5	530±30.8
	C	70±12.8	38±11.0	108±23.5
Group R3M	A	268±35.9	261±46.7	529±43.4
	B	334±30.3	366±35.8	699±45.4
	C	118±26.6	94±12.7	212±24.4

(Mean±S.E.)

Total とすると、Table 3 の如き結果が示された (Fig. 10, 11, 12).

Total で有意差検定を行なうに、対照群の A, B, C 相と離断 1 週群の A, B, C 相とは、有意差は認めら

れないが、切除 1 週群は、C 相において、対照群、離断 1 週群より有意な低下が認められた。しかし、切除 3 ヶ月群は、対照群と比し、有意差なく、離断 3 ヶ月群と比し、B 相において逆に有意に高値を示した。切除 1 週群と切除 3 ヶ月群を比較すると、切除 3 ヶ月群は、B 及び C 相において有意な増加が認められた。

すなわち、対照群と比し、離断群は筋電図学的に、spike potentials の発生率に有意差はないが、切除群においては、切除 1 週群では、対照群や離断 1 週群に比し、spike potentials の発生率の低下が示され、切除 3 ヶ月群では、離断 3 ヶ月群及び切除 1 週群に比し、Spike potentials の発生増加が認められた。

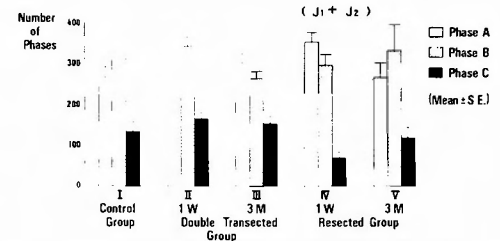


Fig. 10. The number of each Phase at the Jejunum

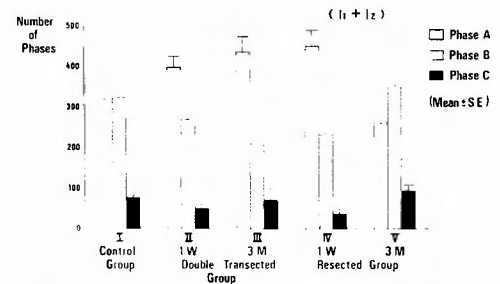


Fig. 11. The number of each Phase at the Ileum

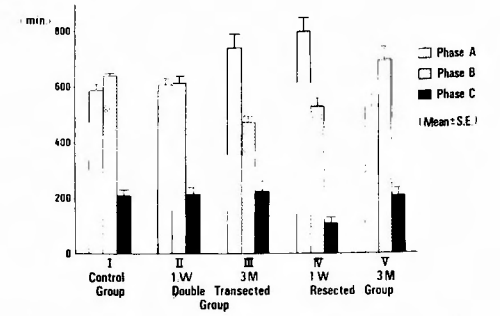


Fig. 12. Total Incidence of Spike Potentials

Table 4. Slow Wave Frequency (cycle/minute)

	Jejunum		Ileum	
	J ₁	J ₂	I ₁	I ₂
Group C	38.63±0.345	37.43±0.285	31.02±0.450	30.10±0.457
Group DT1W	38.97±0.277	37.63±0.345	28.67±0.439	27.53±0.283
Group DT3M	37.67±0.236	36.50±0.199	28.97±0.304	28.67±0.329
Group R1W	38.22±0.210	36.82±0.316	28.12±0.185	27.35±0.178
Group R3M	37.98±0.299	36.32±0.257	28.63±0.360	27.72±0.404

(Mean±S.E.)

② Slow wave 頻度

J₁, J₂, I₁, I₂, 各極別に測定した Slow wave の各群における平均頻度は, Table 4 の如くである.

対照群において, slow wave は, *Diamant*¹⁴⁾ (1969) が犬の実験で示した如く, 口側に高く, 肛門側に低い, Frequency gradient を呈している.

離断群, 切除群とも, 空腸側においては, 対照群と有意差は認められないが, 回腸側においては, いずれも有意に低値を示した. これら, 切除群, 離断群について, 1週群と3ヶ月群を比べると, 3ヶ月群の方が1週群よりやや高い傾向はあるものの, 有意差は認められなかった. 空腸側では, 対照群を比較し切除3ヶ月群の J₂を除く, 全の群で, 有意差は認められなかった (Fig. 13).

③ Migrating myoelectric complex (MMC) 頻度

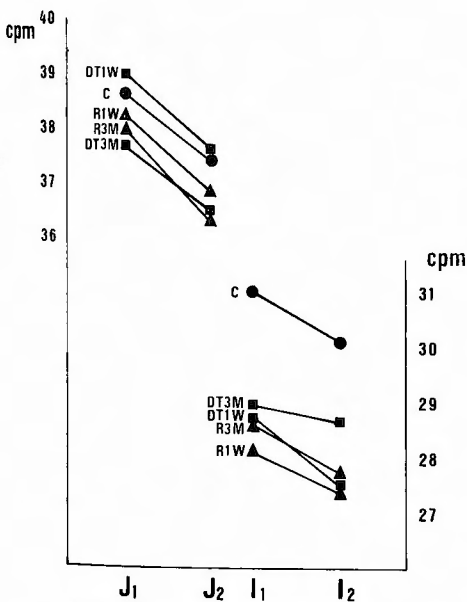


Fig. 13. Slow Wave Frequency

各群における, 6時間の MMC の平均発生回数を, 1時間当たりの頻度で表わすと Table 5 の如くである.

空腸側をみるに, 対照群に比し, 離断群ではいずれも有意差を認めないが, 切除群はいずれも明らかな低下を示した. また, 切除3ヶ月群は切除1週群より有意ではないが高値を示した. 回腸側でみるに, 対照群に比し, 1週群はいずれも有意な低下を示すが, 3ヶ月群では回復傾向が認められた. 特に切除3ヶ月群では, 切除1週群に比し, MMC 頻度の有意な増加が認められた.

すなわち, 小腸大量切除後, 残存小腸の MMC 頻度は, 明らかに低下し, 3ヶ月経過しても対照のレベルまでは回復しないが, ある程度の改善傾向は認められた (Fig. 14).

考 察

Short bowel syndrome を生ずる様な, 小腸大量切除例としては, 1880年に, *Koeberle* が22才の女性で, 205 cm の小腸を切除したのが最初とされており, 以後1935年までに257例の大量切除の報告がされている²⁶⁾. 原因疾患としては, 腸閉塞症, 嵌頓ヘルニア,

Table 5. MMC FREQUENCY

	J ₁ →J ₂	I ₁ →I ₂
Group I C	20.5±4.28	8.0±0.75
Group II DT1W	23.7±1.10	4.8±1.50
Group III DT3M	20.2±1.62	5.5±2.96
Group IV R1W	10.8±1.23	2.5±1.39
Group V R3M	12.3±3.08	7.0±1.63

(Mean±S.E.)

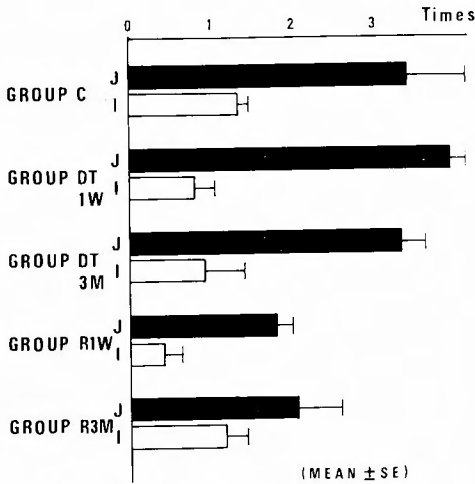


Fig. 14. MMC Frequency per Hour

腸管膜動脈血栓症などが多く、その他、女性骨盤内疾患、腸間膜腫瘍、腹部外傷などが報告されている。

小腸大量切除における安全限界としては、様々な主張がなされているが、1/2～3/4、すなわち、50～75%切除をその限界として定めている報告が多い^{34,42,44}。

小腸大量切除後の short bowel syndrome における消化吸収障害の経過は、以下の3期に分けられている⁴⁸。

第1期(2～3週間):術後、腸管運動の回復とともに、多量の下痢を来す時期。水分や電解質の喪失が著しい。

第2期(1～2年間):回復と順応の時期。栄養や電解質のバランスが改善し、腸内容の通過も遅くなり、蛋白質、炭水化物の吸収が改善する。

第3期:回復が完成するが、食事の不摂生などで、容易に増悪を来す。

この1期、2期における吸収障害を克服させる為に、様々な処置、投薬、手術療法などが試られている。手術療法としては、Single 及び paired reversed segment interposition^{19,22,24,30,52,59}、reversed intestinal segment pouch¹²、circular anastomosis³⁶、intestinal valve^{27,46,60}、artificial sphincter⁵⁵、vagotomy and pyloroplasty³⁵、など実に多くの方法が考案されてきた。現在の所、reversed segment interposition が臨床的には最もよく行なわれているようである¹⁹。

これら手術法の発想は、主として、short bowel によって短くなった Transit time を延長し、食物薬汁と消化管粘膜上皮との接触時間を長くすることにより、

吸収量増加をはかる試みに他ならない⁶⁵。しかし、それらの手術に合併する腸閉塞症^{37,52,57}などの問題もあり、また、脂肪吸収はさほど改善せぬとの説もあり¹⁰、いまだ確立した手術法とはなっていない現状である¹²。

ところで、極端な short bowel でなければ、単に切除後端々吻合をただけでも、ある程度は回復してゆくものである。この様な、腸への侵襲に対する回復機構は、腸順応 (intestinal adaptation) と呼ばれている⁶⁴。下痢の軽減と消化吸収の増加がその存在を示しているが^{29,34,61}、これに対する研究は、今まで主として粘膜層の肥大、増生、粘膜上皮の消化吸収能の増加などとしてとらえられてきた^{45,56}。しかし、筋層の変化や腸管運動の変化として、腸順応を研究しているものは少ない⁴⁹。

この事は、生体における腸管運動研究の困難さが、原因の一つになっていると思われる。この方法は大きく3つに分けられる。第1は、色素³⁹、PEG、炭素末乳剤²³、RI^{13,35}、Radiopaque pellet²、など、いわゆる Marker を腸管内腔に入れ、その Transit を測定する方法である。第2はレ線法⁴、腹窓法²¹、など腸管の運動を直接目で見て判断する方法である。第3の方法は、腸管運動を筋肉の活動という生理現象として記録解析するものである。この方法には、manometry^{9,10,50}、strain gage transducer²⁸、electromyogram^{1,58}などがある。

今回著者は、腸管壁筋層の形態の変化を確認した上で、第1の方法のうち、炭素末乳剤法を、第3の方法のうち、筋電図を用い、小腸大量切除を受けたラットが、その自然経過として回復してゆく過程での腸管運動の変化を調べるべく、前記の実験を行なった。ラットにおいては、1ヶ月で腸順応が完成すると考えられており¹⁷、3ヶ月間は十分な時間経過と考えられる。

腸順応においては、粘膜層もしくは腸管壁の肥大として報告されている^{25,63}が、筋層のみの肥厚、拡張を論じているものはみられない。本実験では、吻合の直接の影響が少ない様5cm離れた部位において、ホルマリン固定した空腸と回腸の筋層の肥厚と拡大の程度を測定した。この方法では、固定による変化は避けられないが、全ての群を同一条件で処理することにより、相対的な変化の目安とした。

筋層の肥厚に関しては、予想に反し、各群間で大きな差が認められなかったが、拡張に関しては、小腸大量切除後3ヶ月にて著しい拡張が認められ、これは特に回腸側において顕著であった。以上より大量切除後

の残存腸管の筋層の変化としては、肥大よりも拡張が主体を為しており、worked hypertrophy や、吻合による狭窄では説明がつかぬものである。

腸管内物質移送能測定実験では、色素法、ビーズ法など行ってみたが、いずれもバラつきが非常に大きく、検討に耐えなかった。炭素末乳剤法では、アラビアゴムにて、適度な粘性を加えている。また、乳剤に、50%ブドウ糖液を加え、食事期パタンとし、平均して安定したデータが得られた⁵¹⁾。

本実験においては、離断群と切除群とでは小腸長が全く違ふ為、両群の比較は困難であるが、切除1週群のみ6匹中4匹が、乳剤の盲腸内流入を認めたことより、この群が最も下痢を生じやすい状態にあると考えられる。各群の1週群と3ヶ月群で比較検討するに、離断群では、先進部長、移送率とも有意差を認めなかった。切除群においては、先進部長、移送率とも、3ヶ月群が有意に減少していた。すなわち、従来より言われている、小腸大量切除後の回復期における Transit time の延長が、本実験においても示された。

小腸の腸管平滑筋筋電図の研究は、主として犬で行われてきたが、これは、筋電図パタンがヒトに類似するのは、犬およびラットと考えられている為でもある⁵²⁾。ラットは実験系が安定しており、実験装置、操作が容易である為、今回使用したが、電極のせいもあって、心電図が雑音として混入しやすく、2週間以上の皮膚固定は困難であるが、6日目から10日にかけては、安定した筋電図が得られることがわかった為、電極装着後、7ないし8日目と決めて、測定記録を行なった。

腸管筋電図に関しては、ホルモンの影響^{18,43)}、食事の影響⁷⁾、神経の影響³⁹⁾、離断等手術操作による影響^{5,6,53,54)}、など、実に様々な研究が進められている。しかし、小腸大量切除後、残存腸管の筋電図学的検討は、北原ら^{32,33)}、の最近の報告以外、あまり行なわれていない。今回著者は、spike potentials の発生率、slow wave 頻度のみならず、MMC の変化も含めて、腸順応という観点で検討した。

Spike potentials の発生頻度を調べる解析においては、まず、記録された6時間を1分毎360に分け、各極について、三つの Phase に分類し、その発生回数で比較を行なった。これにより、flow chart を作成し、MMC を確認出来た。

Spike potentials は、離断群に比し、切除群では、切除1週群において、発生率の著明な低下が示された。

ところが、切除3ヶ月群では、逆に Spike potential の発生増加が認められた。spike potentials が contraction を伴うという概念からすれば、明らかに腸管運動の亢進と考えられる。すなわち、小腸大量切除後1週間で、下痢を伴い、体重減少の著しい時間では、腸管運動は低下しており、3ヶ月して、下痢もあさまし、体重も順調に増加している、腸順応完成時期においては、腸管運動は亢進しているという結果が示された。

Slow wave の頻度に関しては、諸家の報告どおり^{6,14)}、離断もしくは切除によって、肛門側腸管の slow wave 頻度は低下し、3ヶ月経過したのちも、有意の増加は示さなかった。しかし回腸側において、多少の頻度改善傾向は認められた。

MMC の意義については、現在なを不明であり、発生機序も不明な点が多い。MMC の頻度は、空腸側で、対照群、離断群に比し、切除群では著明に低下していた。これは、小腸大量切除により、その口側においても、Spike burst の規則性が乱れることを示している。切除群のうちでは、回腸側で、3ヶ月群が有意に高値を示した。これも腸順応の1つと考えられる所見である。

Connell¹⁰⁾ (1962) は、S字状結腸及び直腸の内圧検査を行ない、便秘症の患者では、hypermotility 及び、hypomotility の両者があるが、下痢症の患者では、全て hypomotility であったと報告した。さらに、下痢が回復すると、motility も回復したと述べている。彼によれば、これは、結腸の segmentation が、腸管内容物に抵抗し、transit をおさえているからだと考えられる。彼は、これを paradoxical motility と呼んでいる。

以上は、結腸における内圧学的研究結果であるが、小腸運動においても、この様な運動があり、食物糜汁の粘膜上皮接触時間を延長していると考ええるならば、今回の実験結果は、決して矛盾したものではなくなる。この為、小腸大量切除後、腸管運動の回復が不十分な早期において、下痢や吸収障害をおこしやすいのではないだろうか。当然、脂肪吸収障害⁴⁷⁾、胃液分泌増加^{20,31)}、胆汁の大腸内流入、胆汁酸プールの減少など、様々な下痢促進因子が加わり、さらに下痢を激しいものにしてしまうと考えられる³⁾。

この腸管運動低下と下痢という1見逆説的な事実に関し、さらに興味深いのは、Collin・Kelly⁸⁾ (1979) による intestinal pacing の実験である。犬の Thilly-Vella Loop において、slow wave frequency よりやや高い頻度で、腸管壁を電気刺激することにより、水分、電解質、ブドウ糖の著明な吸収増加を認めた。さらに

backward pacing のみならず, forward pacing によっても, 有意に吸収増加を認めたのである. これも, slow wave frequency の増加, ひいては, electrical activity の増加が, intestinal transit を遅らせると考えれば, 十分納得のいくものである.

以上の考察より, short bowel syndrome の治療において, 明らかに腸管運動そのものを抑制すると考えられる. 投薬, 処置に関しては, 慎重に考慮する必要があるものと思われる.

結 論

〔Ⅰ〕 ラット小腸大量切除後 7~8 日目において, 残存小腸は

(i) 形態的には, 平滑筋層は, 離断群に比し, 空腸・回腸とも菲薄となっていた. しかし周囲径に関しては, 離断群, 対照群に比しても拡張を示した.

(ii) 単位時間当たりの腸管内物質移送は, 他群との比較が困難であるが, 注入乳剤が盲腸に達している唯一の群であった.

(iii) 残存小腸平滑筋の spike potentials 発生頻度, slow wave 頻度, MMC 頻度は, 明らかな低下を示した.

〔Ⅱ〕 大量切除後 3 ヶ月の残存小腸を, 7~8 日目の群と比較検討すると,

(i) 形態的には, 腸管周囲径の拡大はさらに著明になったが, 筋層の厚さに関しては, 有意な変化は認められなかった.

(ii) 腸管内物質移送は, 先進部長, 移送率ともに有意に低下していた.

(iii) 筋電図学的には, spike potentials の発生率の有意な増加が認められ, MMC の頻度の改善が認められた. slow wave 頻度は改善傾向はあるも有意ではなかった.

以上より, 腸管運動における腸順応の存在が示唆された.

稿を終るにあたり, 御指導, 御校閲を賜りました. 京都大学医学部第2外科学教室日笠頼則教授に深甚なる謝意を表します. また, 本研究にあたり, 終始適切な御指導, 御指示の上, 御校閲頂きました. 同教室里村紀作助教授, ならびに, 御指導, 御鞭撻下さいました, 田中紘一博士, 高松赤十字病院外科河野正義先生に深く感謝の意を表します.

参 考 文 献

1) Alvarez WC with Mohoney LJ: Action currents in stomach and intestine. *Am J Physiol* **58**: 476-493, 1922.

2) Becker U and Elsborg L: A new method for the determination of gastrointestinal transit times. *Scand J Gastroent* **14**: 355-359, 1979.

3) Euxton B: Progress Report-small bowel resection and gastric acid hypersecretion. *Gut* **15**: 229-238, 1974.

4) Cannon WB: The movements of the intestines studied by means of the Roentgen rays. *Am J Physiol* **6**: 251-277, 1902.

5) Carlson GM, Bedi BS, et al: Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am J Physiol* **222**: 1027-1030, 1972.

6) Code OF and Szurszewski JH: The effect of duodenal and mid small bowel transection on the frequency gradient of the pacesetter potential in the canine small intestine. *J Physiol* **207**: 281-289, 1970.

7) Code CF and Marlett JA: The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* **246**: 289-309, 1975.

8) Collin J, Kelly KA, et al: Absorption from the jejunum is increased by forward and backward pacing. *Br J Surg* **66**: 489-492, 1979.

9) Connell AM: The motility of the pelvic colon. *Gut* **2**: 175-186, 1961.

10) Connell AM: The motility of the pelvic colon. *Gut* **3**: 342-348, 1962.

11) Curthbertson EM, Gilfillan RS, et al: Massive small bowel resection in the beagle, including laboratory data in severe undernutrition. *Surgery* **68**: 698-705, 1970.

12) Delany HM, Parker JG, et al: Experimental massive intestinal resection. *Arch Surg* **101**: 599-604, 1970.

13) Derblom H, Johansson H, et al: A simple method of recording quantitatively certain gastrointestinal motility functions in the rat. *Acta Chir Scand* **132**: 154-165, 1966.

14) Diamant NE and Bortoff A: Nature of the intestinal slow-wave frequency gradient. *Am J Physiol* **216**: 301-307, 1969.

15) Dowling RH and Booth CC: Functional compensation after small-bowel resection in man. *Lancet* **2**: 146, 1966.

16) Dowling RH: Intestinal adaptation. Speech at the Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology, Tokyo, March April 1981.

17) Dowling RH: Small Bowel Adaptation and its Regulation. *Scand J Gastroent* **17** Supple **74**: 53-74, 1982.

18) Eckhont C, Deweber I, et al: Role of gastrin and insulin in postprandial disruption of migrating myoelectric complex in dogs. *Am J Physiol*

- siol **235**: E666-669, 1978.
- 19) Fink WJ and Olson JD: The massive bowel resection syndrome. *Arch Surg* **94**: 700-706, 1967.
- 20) Frederick PL, Sizer JS, et al: Relation of massive bowel resection to gastric secretion. *New Eng J Med* **272**: 509-514, 1965.
- 21) 福原 武: 消化管運動の観察とその記録, 消化管運動のメカニズム 第Ⅶ章, 文光堂 昭和48年出版: 117-123, 1973.
- 22) Gibson LD, Carter R, et al: Segmental reversal of small intestine after massive bowel resection. *JAMA* **182**: 952-954, 1962.
- 23) Green AF: Comparative effects of analgesics on pain threshold, respiratory frequency and gastrointestinal propulsion. *Brit J Pharmacol* **14**: 26-34, 1959.
- 24) Hammer JM, Seay PH, et al: The effect of antiperistaltic bowel segments on intestinal emptying time. *Arch Surg* **79**: 537-541, 1959.
- 25) Hanson WR and Osborne JW: Epithelial cell kinetics in the small intestine of the rat 60 days after resection of 70 per cent of the ileum and jejunum. *Gastroenterology* **60**: 1087-1097, 1971.
- 26) Haymond HE: Massive resection of the small intestine. *Surg Gyn Obst* **61**: 693-705, 1935.
- 27) Hidalgo F, Lopez M, et al: Intestinal muscular layer atrophy in short-bowel syndrome. *Arch Surg* **106**: 188-190, 1973.
- 28) 伊藤 漸: Extraluminal strain gage force transducer の作成と慢性植込. *日平滑筋誌* **13**: 33-43, 1976.
- 29) Jesseph JE and Jacklin AJ: Effects of partial resection of mammalian small intestine. Glucose absorption, CO production and blood flow in residual ileum in the dog. *Rev Surg* **2**: 384-387, 1963.
- 30) Keller JW, Stewart WRC, et al: Prolonged survival with paired reversed segment after massive intestinal resection. *Arch Surg* **91**: 174-179, 1965.
- 31) 木村 正: 小腸大腸切除の限界. *外科診療* **13**: 448-453, 1971.
- 32) Kitahara S, Ryu R, et al: Speech at the annual meeting of the 23th Jap. Smooth Muscle Society, July/1981.
- 33) Kitahara S, Ryu R, et al: Speech at the annual meeting of the 24th Jap. Smooth Muscle Society, June/1982.
- 34) 近藤 悟: 小腸広汎切除後の消化吸收機能に関する研究. *日外会誌* **61**: 971-993, 1960.
- 35) Leonard AS, Levine AS, et al: Massive small-bowel resections. *Arch Surg* **95**: 429-435, 1967.
- 36) Mackby MJ, Richards V, et al: Methods of increasing the efficiency of residual small bowel segments. *Am J Surg* **109**: 32-38, 1965.
- 37) Mall F: Reversal of the intestine. *Johns Hopkins Rep* **1**: 93-110, 1896.
- 38) Marcus CS and Lengemann FW: Use of radio yttrium to study food movement in the small intestine of the rat. *J Nutr* **76**: 179-182, 1962.
- 39) Marlett JA and Code CF: Effects of celiac and superior mesenteric ganglionectomy on interdigestive myoelectric complex in dogs. *Am J Physiol* **237**: E432-E436, 1979.
- 40) Marlett JA, Slavin JL, et al: Comparison of dye and pellet gastrointestinal transit time during controlled diets differing in protein and fiber levels. *Dig Dis Sci* **26**: 208-213, 1981.
- 41) McClenahan JE and Fisher B: Physiologic effect of massive small intestinal resection and colectomy. *Am J Surg* **79**: 684-688, 1950.
- 42) 三宅 速: 廣汎ナル小腸切除術並ニ生體. *日本人ノ小腸ノ長サニ就テ*, *日新医学* **7**: 111-146, 1917.
- 43) Mukhopadhyay AK, Johnson LR, et al: Effect of sectetin on electrical activity of small intestine. *Am J Physiol* **229**: 484-486, 1975.
- 44) 中山恒明, 山本勝美, 他: 術後の腸管吸収, *総合臨床* 第12巻: 1331-1336, 1963.
- 45) Obertop H, Nundy S, et al: Onset of cell proliferation in the shortened gut. *Gastroenterology* **72**: 267-270, 1977.
- 46) Onishi S: A new artificial intestinal valve in the dog: Its comparative function with the intussuscepted valve and the mucosal valve. *Arch Jap Chr* **48**: 173-187, 1979.
- 47) Pinter KG, Hyman H, et al: Fat and nitrogen balance with medium chain triglycerides after massive intestinal resection. *Am J Clin Nutr* **22**: 14-20, 1969.
- 48) Pullan JM: Massive intestinal resection. *Proc. Roy Soc Med* **52**: 31-37, 1959.
- 49) Reynell PC and Spray GH: The simultaneous measurement of absorption and transit in the gastro-intestinal tract of the rat. *J Physiol* **131**: 452-462, 1956.
- 50) Ritchie JA, Ardran GM, et al: Motor activity of the sigmoid colon of humans.
- 51) Ruckebusch M and Fioramonti J: Electrical spiking activity and propulsion in small intestine in fed and fasted rats. *Gastroenterology* **68**: 15000-1508, 1975.
- 52) Shepard D: Antiperistaltic bowel segment in the treatment of the short bowel syndrome. *Ann Surg* **163**: 850-855, 1966.
- 53) 柴田族光: 小腸運動機構に関する実験的研究 (第一報), *日平滑筋誌* **9**: 109-122, 1973.
- 54) 柴田族光: 小腸運動機構に関する実験的研究 (第

- 二報), 日平滑筋誌 **9**: 187-199, 1973.
- 55) Shiller VR, Didio LJA, et al: Production of artificial sphincters. *Arch Surg* **95**: 436-442, 1967.
 - 56) Shin CS, Chaudhry AG, et al: Early morphologic in the intestine following massive resection of the small intestine and parenteral nutrition therapy. *Surg Gyn Obst* **151**: 246-250, 1980.
 - 57) Stahlgren LH, Umana G, et al: A study of intestinal absorption in dogs following massive small intestinal resection and insertion of an antiperistaltic segment. *Ann Surg* **156**: 483-492, 1962.
 - 58) Szurszewski JH: A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am J Physiol* **217**: 1757-1763, 1969.
 - 59) Vanables CW, Ellish, et al: Antiperistaltic segments after massive intestinal resections. *Lancet Des* **24**: 1390-1394, 1966.
 - 60) Waddell WR, Kern F, et al: A simple jejuno-colic "Valve" *Arch Surg* **100**: 438-444, 1970.
 - 61) Weinstein LD, Shoemaker CP, et al: Enhanced intestinal absorption after small bowel resection in man. *Arch Surg* **99**: 560-562, 1969.
 - 62) Weisbrodt: Regulation of patterns of contraction. In *Physiology of the gastrointestinal tract* vol. 1 edited by Johnson LR, New York, Raven Press, 1981.
 - 63) Weser E and Hernandez MH: Studies of small bowel adaptation after intestinal resection in the rat. *Gastroenterology* **60**: 69-75, 1971.
 - 64) Williamson RCN: Intestinal adaptation. *New Eng J Med* **298**: 1393-1402, 1978.
 - 65) Wright HK and Tilson MD: The short gut syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Probl Surg* **3**: 3-51, 1971.